(Aus der Physiologisch-chemischen Anstalt der Universität Basel)

Lane Medical Libra

Synergistische Versuche am überlebenden Gefäßstreifen

Ein Beitrag zur Lehre von der Bleivergiftung und der individuellen Disposition

*

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der hohen medizinischen Fakultät
der Universität Basel
vorgelegt von

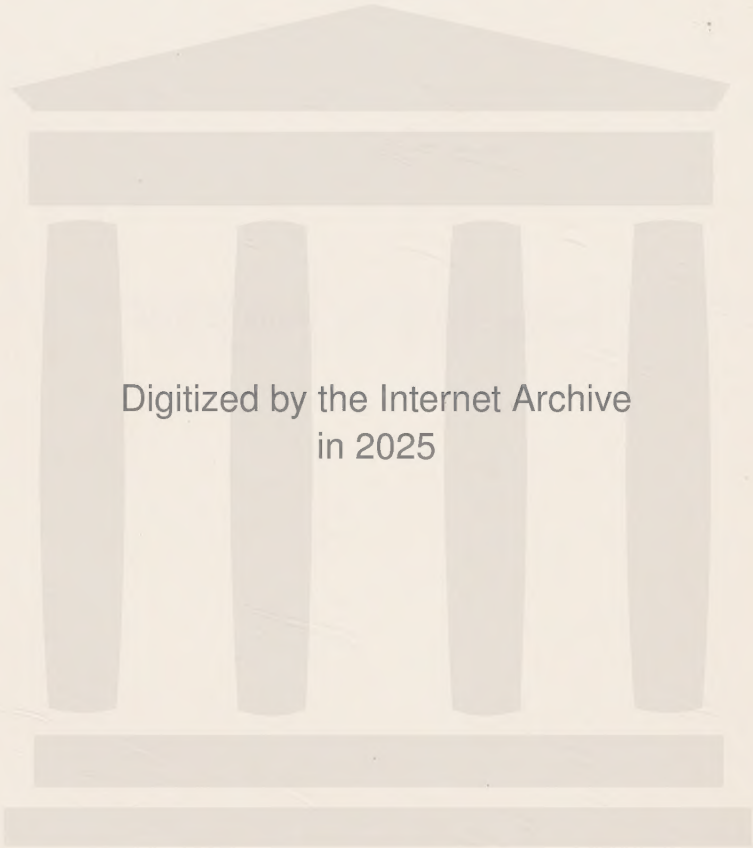
Nelly Seifert
aus Binningen

Mit 7 Abbildungen auf 1 Tafel

1925
Verlagsbuchhandlung von Alfred Töpelmann in Gießen

Mit Genehmigung der medizinischen Fakultät Basel
auf Antrag von Prof. K. Spiro

Meinen Eltern in Dankbarkeit


Digitized by the Internet Archive
in 2025

https://archive.org/details/synergistischeve0000nell

Die Studien über die Rolle der Ionen haben in den letzten Jahren die Aufmerksamkeit auf das synergistische bzw. antagonistische Verhalten verschiedener Stoffe in ganz besonders hohem Maße gelenkt. Seit den ersten von O. Nasse und den späteren von J. Loeb[1]) herrührenden Beobachtungen hat sich immer wieder bestätigt, daß je nach der Beschaffenheit und dem jeweiligen Zustand der von dem Gift unmittelbar betroffenen Zellen und Organe die einzelnen Ionen zueinander in einem von den beiden Verhältnissen stehen. Die allgemeine Bedeutung dieser Antagonismen geht ohne weiteres daraus hervor, daß wir einen Antagonismus auch bezüglich des sympathischen und parasympathischen Nervensystems, Vagus und Sympathikus haben oder allgemeiner ausgedrückt beruht darauf vielleicht das allgemeine Prinzip des Stoffwechsels, Assimilation und Dissimilation, wie es E. Hering gelehrt hat.

Es sind also nicht nur die anorganischen Stoffe eines solchen Antagonismus resp. Synergismus fähig, sondern er besteht auch, wie oben erwähnt, zwischen sympathischen und parasympathischen Mitteln. So steht das Adrenalín mit dem Cholin oder dem Insulin in einem teilweise antagonistischen, mit dem Kokain in einem synergistischen Verhältnis. Ich habe nun versucht, zu dieser Frage einen Beitrag zu liefern, einmal, indem ich als Giftsubstanz zunächst ein auch analytisch leicht feststellbares Element, das toxikologisch und klinisch wichtige Blei verwandte, und zweitens, indem ich an einem einfachen Objekt die Vergiftungsversuche anstellte, bei dem sowohl chemisch als auch histologisch die Verhältnisse so leicht zu überblicken sind, daß es möglich schien, die toxikologischen Befunde durch chemische Befunde und histologische Analysen zu ergänzen. Als Versuchsobjekt wählte ich daher den

---

*) Von diesem als Festschriftbeitrag gewidmet.

[1]) Vgl. z. B. die Untersuchungen über den K-Na-Antagonismus am Fundulus: Bioch. Z. **31**, 450; **32**, 308; **33**, 480; **36**, 293; 1911—1913.

isolierten überlebenden Gefäßstreifen, über den seit von Frey und Meyer eine recht umfangreiche Literatur vorhanden ist[1].

Daß gerade die peripheren Gefäße bei der Bleivergiftung leiden, ist eine klinisch festgestellte Tatsache, die mir meine Versuche wesentlich erleichterte. Blässe und das sogenannte Bleikolorit sind die Folge der Kontraktion der kleinen Gefäße und gleichzeitig der Ausdruck jener bisweilen ohne subjektive Beschwerden einhergehenden dauernden Einwirkung kleiner Bleimengen, die zu erhöhtem Blutdruck und schließlich zu Veränderungen des gesamten Gefäßsystems führt.[2])

Diese Auffassung der Bleivergiftung basiert auf den Versuchen von W. Straub[3]) und seines Schülers Erlenmeyer[4]), die eine aus einem Depot in regelmäßigen Intervallen einhergehende schubweise Wirkung des Bleis dargetan haben. Daß sich mit dieser Auffassung die altbekannte Melsenssche Jodkalitherapie physikalisch-chemisch deuten läßt, hat W. Eisner kürzlich in einer Arbeit unseres Instituts dargetan.[5])

Mir kam es ferner darauf an, zu untersuchen, ob sich auf diesem Wege vielleicht über die individuelle Komponente bei der Bleivergiftung etwas feststellen ließe. Es liegt ja nahe, anzunehmen, daß, wenn von zwei der gleichen Gefahr ausgesetzten Individuen der eine schwer erkrankt, der andere nicht, dies daher rührt, daß in dem einen Fall ein synergistisch toxischer Stoff vom Organismus geliefert wird, im anderen aber nicht. Ein solcher Nachweis würde das Rätsel der individuellen Disposition etwas zu lüften geeignet sein. Die folgenden Versuche wurden im Winter 1923/24 ausgeführt.

I. Die Bleivergiftung des Gefäßstreifens.

A. Physiologische Versuche

Die Untersuchungen an isolierten Streifen von Karotiden frisch geschlachteter Rinder, die jedesmal in mit Sauerstoff gesättigter Tyrodelösung von 37° geholt wurden, machte ich nach der Versuchsanordnung von MacWilliam[6]) und O. B. Meyer[7]). Ein quer aufgeschnittener Arterienring vom peripheren Ende der Karotis wurde an einem Ende durch ein Gewicht beschwert, am anderen Ende mit einem Schreibhebel in Verbindung gebracht, der die Längsveränderungen des Streifens, also die Kontraktionsänderungen der Gefäße, auf einem Kymographion registrierte. Das Testobjekt befand sich in einem physiologische

[1]) O. B. Meyer, Z. f. Biol. **48**, 352; 1906. MacWilliam, Proceed. of the Royal Soc. of London **69**, 190; 1901 und **70**, 109; 1902. E. Rothlin, Bioch. Z. **111**, 219.

[2]) A. Strümpell, Lehrbuch d. pesz. Path. u. Ther.; W. His, Lehrbuch d. Inneren Medizin von Mehring-Krehl; Telecky, Münch. med. Wochenschr. 1924, 266; K. B. Lehmann, Arbeits- und Gewerbehygiene. Leipzig 1919.

[3]) Deutsch. med. Wochenschr. 1911, Nr. 32.

[4]) Z. f. exp. Path. **14**.

[5]) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **102**, 305 **II.**

[6]) Proceed. of the Royal of London **69**, 190; 1901 und **70**, 109; 1902.

[7]) Z. f. Biol. **48**, 352; 1906.

Abb. 1. Blei — Leber

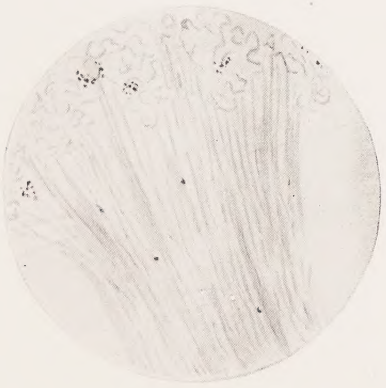


Abb. 2. Blei — Niere

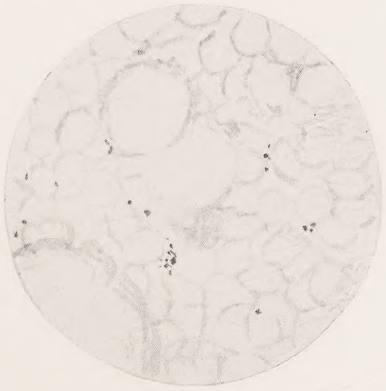


Abb. 3 Blei — Lunge.

Tafel zu: Seifert, Gefäßstreifen.

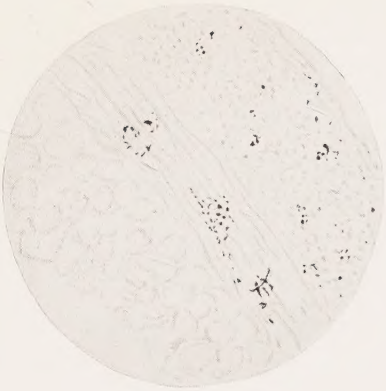


Abb. 4. Dickdarm. Pb. + Adr.

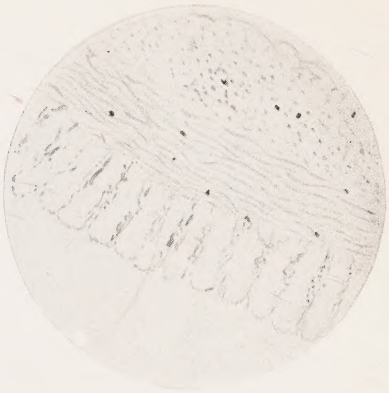


Abb. 5. Dickdarm. Pb.

Abb. 6. Pb.

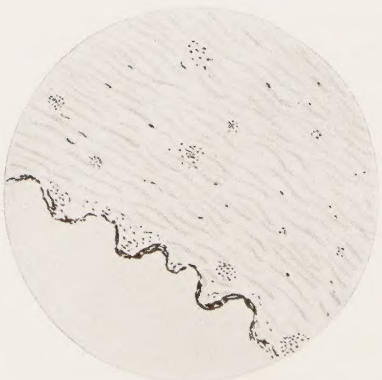


Abb. 7. Pb. + Adr.

Glukoselösung enthaltenden Glasgefäß, letzteres in einem Thermostaten. Zur Erzielung eines mittleren Tonus des Streifens wurde nach der Angabe von W. R. Hess und E. Rothlin der Teststreifen eine Stunde mit 25—30 g Belastung gedehnt, um die funktionelle Leistungsfähigkeit zu erhöhen. Um möglichst physiologische Versuchsbedingungen zu haben, wurde die Temperatur der Versuchslösung auf 37° gehalten und die Lösung mit einem kontinuierlichen Sauerstoffstrom versorgt.

Im ersten Versuch wurde dann zur Glukoselösung 1 ccm n/10 Bleiazetatlösung hinzugefügt, worauf eine kontinuierliche langsame Kontraktion des Streifens erfolgte. Die Lösung enthielt in diesem Falle 0.1% Bleiazetat. Hier wie im folgenden begnüge ich mich der Raumersparnis halber mit der Anführung einer einzigen Kurve.

Pb.-Versuche Kurve I

1,0 $\frac{n}{10}$ Pb.-acet.

In einem zweiten Versuch bestimmte ich den Schwellenwert und fand, daß die erste sichtbare Kontraktion auftrat bei Zusatz von mindestens 0,4 ccm $\frac{n}{10}$ Bleiazetatlösung zu 30 ccm physiologischer Glukoselösung, also in einer 0,042%igen Bleiazetatlösung. Weitere Versuche bestätigten die ersten Resultate. In allen trat eine langsame stetige Kontraktion ein, die tagelang persistierte.

B. Chemische Analysen.

Einige Gefäßstücke wurden 24 Stunden in physiologische Glukoselösung gelegt, die 0,2% Bleiazetat enthielt, nachher wurden sie im Exsikkator bis zur Gewichtskonstanz getrocknet und der Bleigehalt nach L. Fairhall [1]) bestimmt.

Gang der Analyse: Veraschung der gut ausgewaschenen und getrockneten und genau gewogenen Gefäßstücke im Porzellantiegel mit Hilfe von Salpeter. Mit verdünnter Salzsäure lösen, das Blei fällt mit Schwefelwasserstoff quantitativ als Bleisulfid aus. Das Schwefelblei mit kochendem destilliertem Wasser waschen, in 2 ccm konzentrierter Schwefelsäure lösen, Schwefelwasserstoff durch Kochen verjagen, mit Natronlauge neutralisieren, mit Essigsäure ansäuern, dazu überschüssiges Kaliumchromat und kochen. Dann filtrieren, das Bleichromat gut mit warmem Wasser waschen, bis die überstehende Lösung keine Reaktion mit Silbernitrat mehr gibt. Der Bleichromatniederschlag wird gelöst in Salzsäure, Jodkalium im Überschuß zugesetzt und mit Stärke als Indikator mit $\frac{n}{10}$ Natriumthiosulfat titriert, somit das Blei direkt bestimmt, 1 ccm $Na_2S_2O_3$ entspricht 6,902 mg Blei.

[1]) Journ. of industr. hyg. 4, 9; 1922.

Resultate:

	Gewicht g	Titrationswert	Bleigehalt in mg	Bleigehalt in %
Streifen a ..	1,8950	1,6	11,04	0,5825
Streifen b ..	1,4960	1,6	11,04	0,737
Streifen c ..	1,4503	1,4	9,6628	0,665

Alle Untersuchungen ergaben regelmäßig erhebliche Befunde von Blei in den Gefäßstücken, also eine Anreicherung des Bleis, die zeigt, daß die Gefäßwand das Gift selektiv aufnimmt.

C. Histologische Untersuchungen.

A. Policard[1]) verdanken wir eine neue Methode für die Untersuchung der Asche von Geweben. Es werden Schnitte von frischen Organen oder Gefrierschnitte nach Fixierung in Alkohol oder Formol direkt auf den Objektträger gebracht und getrocknet. Die Veraschung kann in einem gewöhnlichen Muffelofen vorgenommen werden. Erhitzt wird auf sehr dunkle Rotglut. Die veraschten Schnitte werden mit einem Deckglas bedeckt und mit Paraffin eingekittet. Untersucht werden sie auf dunklem Untergrund, mit einer starken Lichtquelle durch eine Linse schief beleuchtet, bei 50—120facher Vergrößerung. Es ist erstaunlich und geradezu überraschend, wie scharf an diesen veraschten Schnitten noch die Hauptlinien des Gewebes jeweils zu erkennen sind. Die unten stehenden Abbildungen lassen das deutlich auch am normalen Gewebe erkennen. „Cette technique permet d'avoir sur la lame et à leur place exacte, la totalité des substances minerales", so sagt Policard selbst, also mußte sich diese Methode, auf die Herr Prof. R. Rößle die Freundlichkeit hatte, mich hinzuweisen, vorzüglich eignen zum Nachweis von Blei in bleivergifteten Organen. Ich präparierte Gefrierschnitte von Gefäßen, die zweimal 24 Stunden in Bleilösung lagen und erhielt überraschend schöne Bilder des Mineralskelettes der Gefäße, an dem die Struktur des Organs vollkommen wieder zu erkennen war. In allen Präparaten waren in der Media und Intima distinkte schwarze Partikelchen sichtbar, die zweifellos als Bleisulfid angesprochen werden müssen.

Damit ist auch der histologische Nachweis des Bleis in der Gefäßwand erbracht, dank der vortrefflichen Methode A. Policards[2]), auf die ich nachdrücklichst verwiesen haben möchte.

II. Adrenalin plus Blei.

Nachdem ich mich so überzeugt hatte, daß die Gefäßmuskulatur auch im Experiment eine Prädilektion für Blei zeigt, stellte ich Versuche an, wie sich die Bleiwirkung bei Gegenwart von Adrenalin verhält, da ja das Adrenalin auch ein speziell auf die Gefäße wirkendes

[1]) Bull. d'Histol. app. à la physiol. et à la path. **1**, Nr. 1. Compt. rend. de l'acad. d'sciences **176**, 1012.

[2]) Vgl. auch Schoeller, Ber. d. d. chem. Ges. **55**, 2191; 1922.

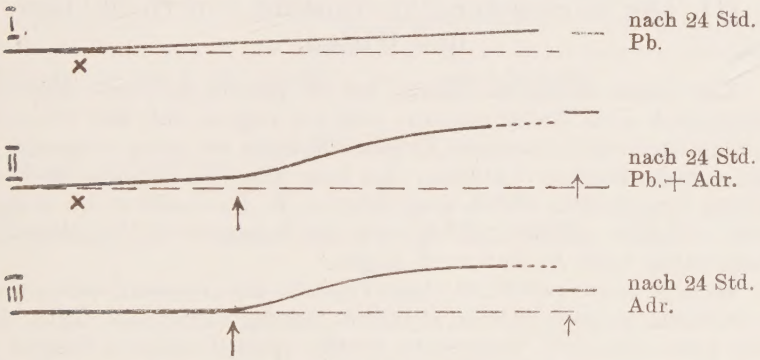
Mittel ist. Führte dies doch zur Entdeckung der Nebennierenwirkung, indem Oliver und Schäfer schon 1895 fanden[1]), daß Extrakte der Nebenniere bei intravenöser Injektion mächtig blutdrucksteigernd wirken. Die Wirkung auf den Tonus der Arterienwände wurde von M. von Frey[2]) und O. B. Meyer[3]) an ausgeschnittenen zirkulären Arterienstücken graphisch registriert und erkannt, daß diese Wirkung nur flüchtig ist. Meine Versuche beziehen sich auf die gleichzeitige Einwirkung von Blei plus Adrenalin auf die Gefäßstreifen.

A. Physiologische Versuche.

Die Versuchsanordnung war analog der der Bleiversuche. 15 Minuten nach Zusatz von 1,0 ccm Bleiazetat $\frac{n}{10}$ wurden 1,0 ccm Adrenalin 1/100000 zugesetzt. Sofort starke Zunahme der vorher schwachen, aber stetigen Kontraktion des Gefäßstreifens, und zwar bestand nicht eine einfache Summation der Wirkung beider vasokonstriktorischen Substanzen, sondern eine Potenzierung, wie nach den gleichzeitig angestellten Vergleichsversuchen I mit Blei allein, III mit Adrenalin allein deutlich sichtbar ist. Zudem persistiert die Blei-Adrenalin-Kontraktion tagelang. Kurve II zeigt die in einer Reihe von Versuchen bestätigte Erscheinung.

Kurve II

Versuche mit Pb. + Adr.



× Zusatz v. 1,0 cm³ Pb.-acet. n/10
↑ Zusatz v. 1,0 cm³ Adr. 1:100000

B. Chemische Analysen.

Nach der Fairhallschen Methode wurde der Bleigehalt einiger Gefäßstücke untersucht, die 24 Stunden in einer 0,2% Bleiazetat haltigen Lösung lagen, der eine geringe Menge Adrenalin zugesetzt war.

[1]) Journ. of physiol. 1895 Bd. **18**, 230.
[2]) Verhandl. d. physik.-med. Ges., Würzburg 1905.
[3]) Z. f. Biol. **48**, 352; 1906.

Resultate:

	Gewicht g	Titrations-wert	Bleigehalt in mg	Bleigehalt in %
Streifen a ..	1,3460	2,5	17,255	1,282
Streifen b ..	1,7401	2,8	19,3256	1,110
Streifen c ..	1,5911	2,7	19,6354	1,171

Der stärkeren physiologischen Wirkung entspricht also auch ein erhöhter Bleigehalt der Gefäßstücke, er ist doppelt so groß, als in den oben mitgeteilten Parallelversuchen ohne Adrenalinzusatz.

C. Histologische Untersuchungen.

Ganz analog den Untersuchungen, die ich an den mit Blei behandelten Gefäßstücken anstellte, machte ich die Schnitte an den mit Blei plus Adrenalin behandelten. Auch hier hat sich wieder die Methode von Policard aufs beste bewährt, indem reichliche Ablagerungen in Intima und Media sich zeigten, im Gegensatz zu den vereinzelten schwarzen Bleisulfid-Partikelchen in den nur mit Blei behandelten Gefäßen.

Pharmakodynamisch stehen diese Versuche im vollen Einklang mit der fundamentalen Beobachtung von G. Embden und Lange[1]), die eine Permeabilitätssteigerung durch Adrenalin für das Phosphation nachweisen konnten.

III. Der allgemeine Synergismus von Hormonen und Giften.

Den obigen Befunden kommt, wie ich glaube, deswegen allgemein pathologisch eine Bedeutung zu, weil sie zeigen, daß der Grad der Bleivergiftung eines einzelnen Organs abhängig ist, ganz allgemein gesagt, von der inneren Sekretion. Ich habe ähnliche Versuche auch mit anderen metallischen Giften ausgeführt, z. B. Quecksilber und Kupfer, genau mit dem gleichen Erfolg, wie die beigegebenen histologischen Zeichnungen nach A. Policard zeigen.

Es liegt nahe, auf Grund obiger Versuche anzunehmen, daß gewisse, bei Arbeiten in gewerblichen Betrieben häufig auftretende Gifte, aber auch ganz allgemein verbreitete Stoffe, speziell manche unserer oft verwandten Genußmittel, auf die Gefäße wirken, in ihnen eine latente Bereitschaft zur Blutdrucksteigerung hervorrufen, die unter den im Organismus herrschenden Bedingungen (Nebennieren-Sekretion usw.) über die normale Tonisierung hinaus zu funktionellen Störungen (Hypertonie) und damit zu anatomischen Veränderungen der Gefäße führen kann.

Da ich diese Gedankengänge am anderen Ort[2]), gerade mit Rücksicht auf das klinisch jetzt im Vordergrund des Interesses stehende

[1]) Z. f. physiol. Chem. **120**, 249.

[2]) Schweiz. med. Wochenschr. Nr. 34, 1924.

Hypertonieproblem, ausführlich erörtert habe, mag es an dieser Stelle genügen, auf diese kleine Veröffentlichung hinzuweisen. Von dieser Überlegung ausgehend, habe ich noch statt des unter bestimmten Umständen toxisch wirkenden Bleis ein sehr verbreitetes Gift herangezogen, den Alkohol. Ich stellte dieselben physiologischen Versuche an, wie ich sie mit dem Blei angestellt hatte, also 1. Einwirkung von Alkohol allein. 2. Einwirkung von Adrenalin allein und 3. Einwirkung von Adrenalin plus Alkohol.

Vorversuch:

Versuch gleichzeitig an zwei Gefäßstreifen A + B. Sie wurden in je 50 ccm physiologischer Glukoselösung bei 37° eine Stunde mit 30 g Belastung gedehnt, darauf mit dem Schreibhebel verbunden, der die Veränderungen am Kymographion registrierte.

17^{00} Versuchsbeginn:
17^{05} zu A und B je 1,0 ccm 5%iger Alkohol
17^{05} zu A 0,5 ccm Adrenalin 1:100000
17^{20} zu B 0,5 ccm Glukoselösung.
18^{00} zu A und B je 1,0 ccm 5%iger Alkohol

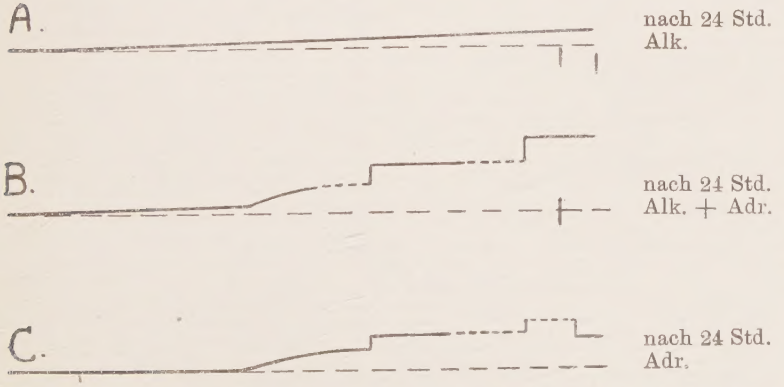
Nach Zusatz des Alkohols bei Beginn des Versuchs setzte eine ganz langsame Kontraktion beider Gefäßstreifen ein. Nach Zufügen des Adrenalins zu Streifen A erfolgte eine starke Steigerung der Kontraktion, die allmählich wieder geringer wurde, aber erheblich stärker war, als wie man sie nach Adrenalin allein zu sehen bekommt.

Versuch I:

Gleichzeitiger Versuch an drei Gefäßstreifen A, B und C: zu A nur Alkohol, Alkoholgehalt der Lösung 0,09%; zu B Alkohol + Adrenalin, Alkoholgehalt der Lösung 0,09%; zu C nur Adrenalin.

Kurve III

Alkohol-Versuche



Die Kurve zeigt, daß die Kontraktion in B am stärksten ist, es besteht also Potenzierung der Alkohol-Adrenalinwirkung, analog der Blei-Adrenalinwirkung.

Die Versuche wurden wiederholt mit erhöhtem Alkoholgehalt 0,18 bis 1,65%, immer mit dem gleichen Resultat.

Aus diesen Versuchen geht hervor, daß die Alkoholvergiftung, z. B. des Gefäßstreifens, in ihrem Grade abhängig ist von der Menge gleichzeitig anwesenden Adrenalins, d. h. ganz allgemein gesagt von dem Organismus, den das Gift trifft und seinem Zustand. Im Sinne des oben in der Einleitung Dargelegten läßt sich also das, was man pathologisch-klinisch als sympathico- bzw. vagotonischer Zustand bezeichnet, in seiner Bedeutung auch im toxikologischen Versuch sowohl chemisch als auch histologisch demonstrieren.

R. Rößle hat bei seinen Studien über die Siliziumbehandlung der Tuberkulose[1]) den Ausdruck „chemischer Dispositionsfaktor" geprägt, unter den auch der Bleigehalt der Gewebe bei dem chronischen Saturnismus fallen würde. Bezeichnen wir, entsprechend Qualität und Quantität der inneren Sekretion, in unseren Versuchen z. B. den Gehalt an Adrenalin als hormonalen Dispositionsfaktor, so würden wir damit zwei Gruppen von Variablen haben, von denen, wie meine Versuche zeigen, das jeweilige Verhalten des Organismus abhängig erscheint.

[1]) Münch. Med. Wochenschr. **61**, 756; 1914.

Druck von C. G. Röder G. m. b. H., Leipzig.